

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TEPMETKO 225 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 225 mg tepotinib (som hydrokloridhydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 4,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vit-rosa, oval, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 18 x 9 mm i storlek, präglad med "M" på den ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TEPMETKO som monoterapi är avsett för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till "mesenkymal-epitelial transitionsfaktorgen" exon 14 (*MET*_{ex14})-skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerbehandling.

Innan behandling med TEPMETKO påbörjas ska förekomst av *MET*_{ex14}-skipping-mutationer bekräftas med en validerad testmetod (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosering

Rekommenderad dos är 450 mg tepotinib (2 tabletter) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras.

Om en daglig dos glöms bort kan den tas samma dag så snart patienten kommer ihåg det, om inte nästa dos ska tas inom 8 timmar.

Dosjustering för biverkningar

Den rekommenderade dosminskningen för att hantera biverkningar är 225 mg (1 tablett) dagligen. Rekommendationer för dosjustering finns i tabellen nedan.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar för TEPMETKO

Biverkning	Svårighetsgrad	Dosjustering
Interstitiell lungsjukdom (ILD) (se avsnitt 4.4)	Alla grader	Ge inte TEPMETKO vid misstanke om ILD. Sätt ut TEPMETKO permanent om ILD bekräftas.
Ökning av ALAT och/eller ASAT utan förhöjt totalt bilirubin (se avsnitt 4.4)	ALAT och/eller ASAT över 5 gånger upp till 20 gånger ULN	Ge inte TEPMETKO förrän ALAT/ASAT har återgått till baslinjen. Vid återgång till baslinjen inom 7 dagar, återuppta TEPMETKO med samma dos. Återuppta i annat fall behandling med TEPMETKO i minskad dos.
	ALAT och/eller ASAT över 20 gånger ULN	Sätt ut TEPMETKO permanent.
Ökning av ALAT och/eller ASAT med förhöjt totalt bilirubin vid avsaknad av kolestas eller hemolys (se avsnitt 4.4)	ALAT och/eller ASAT över 3 gånger ULN med totalt bilirubin över 2 gånger ULN	Sätt ut TEPMETKO permanent.
Andra biverkningar (se avsnitt 4.8)	Grad 3 eller högre	Minska TEPMETKO till 225 mg tills biverkningarna går tillbaka till \leq grad 2. Ett tillfälligt avbrott i behandlingen med TEPMETKO på maximalt 21 dagar kan också övervägas.

ULN = övre normalgräns

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 89 ml/min) (se avsnitt 5.2). Farmakokinetik och säkerhet för tepotinib hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) har inte studerats. Användning av TEPMETKO till patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas således inte.

Uppskattningar av njurfunktionen som utgår från av serumkreatinin (kreatininclearance eller estimerad glomerulär filtrationshastighet) ska tolkas med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Farmakokinetik och säkerhet för tepotinib hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har inte studerats. Användning av TEPMETKO till patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas således inte.

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter 65 år och äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av tepotinib till pediatrika patienter under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

TEPMETKO är avsett för oral användning. Tabletten/tabletterna ska tas med föda och ska sväljas hela för att säkerställa att hela dosen administreras.

Om patienten inte kan svälja, kan tabletterna lösas upp i 30 ml icke-kolsyrat vatten. Inga andra vätskor ska användas eller tillsättas. Släpp ned tabletterna i ett glas vatten utan att krossa dem och rör om tills de faller sönder i små bitar, vilket kan ta några minuter (tabletterna kommer inte att lösas upp helt). Dispersionen ska sväljas inom en 1 timme. Skölj glaset med ytterligare 30 ml vatten för att säkerställa att det inte finns kvar några rester i glaset och drick omedelbart.

Om administrering måste ske via en nasogastrisk sond (med minst storleken 8 French) ska tabletterna lösas upp i 30 ml icke-kolsyrat vatten enligt beskrivningen ovan. Vätskan (30 ml) ska administreras inom 1 timme enligt anvisningarna från tillverkaren av den nasogastriska sonden. Glaset och sprutan ska omedelbart sköljas två gånger med 30 ml varje gång för att säkerställa att det inte finns kvar några rester i glaset eller sprutan och att hela dosen administreras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Bedömning av status för METex14-skippling-mutationer

Vid detektion av förekomst av mutationer som leder till METex14-skippling med hjälp av vävnadsbaserade eller plasmabaserade tester är det viktigt att ett väl validerat och robust test väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Se avsnitt 5.1 för egenskaperna hos de tester som använts i kliniska studier.

Interstitiell lungsjukdom och pneumonit

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande biverkningar inklusive pneumonit har rapporterats hos patienter som fått tepotinib som monoterapi vid den rekommenderade dosregimen och kan vara dödlig (se avsnitt 4.8).

Patienter ska kontrolleras med avseende på lungsymtom som tyder på ILD-liknande reaktioner. TEPMETKO ska inte administreras och patienterna ska omedelbart undersökas med avseende på alternativ diagnos eller specifik etiologi för interstitiell lungsjukdom. TEPMETKO måste sättas ut permanent om interstitiell lungsjukdom bekräftas och patienten ska behandlas på lämpligt sätt.

Kontroll av leverenzymmer

Ökning av ALAT och ASAT har rapporterats hos patienter som fått tepotinib som monoterapi vid den rekommenderade dosregimen (se avsnitt 4.8).

Leverenzymmer (ALAT och ASAT) och bilirubin ska kontrolleras innan behandling med TEPMETKO sätts in och därefter efter kliniskt behov. Om ökning av grad 3 eller högre (ALAT och/eller ASAT över 5 gånger ULN) uppkommer rekommenderas dosjustering eller utsättning (se avsnitt 4.2).

QTc-förlängning

QTc-förlängning har rapporterats hos ett begränsat antal patienter (se avsnitt 4.8). Hos patienter som löper risk att utveckla QTc-förlängning, inklusive patienter med kända elektrolytstörningar eller som tar samtidiga läkemedel som är kända för att ha QTc-förlängande effekter, rekommenderas kontroll enligt klinisk indikation (t.ex. EKG, elektrolyter).

Embryofetal toxicitet

Tepotinib kan orsaka fosterskada om det administreras till gravida kvinnor. Graviditetstest rekommenderas hos fertila kvinnor innan behandling med TEPMETKO påbörjas. Fertila kvinnor och män med kvinnlig fertil partner ska använda effektiv preventivmetod under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Tolkning av laboratorieprover

In vitro-studier tyder på att tepotinib eller dess huvudmetabolit hämmar de renala tubulära transportproteinerna OCT2 (organic cation transporter 2) och MATE1 och 2 (*multidrug and toxin extrusion transporters 1 and 2*) (se avsnitt 5.2). Kreatinin är ett substrat till dessa transportörer och de ökningarna som observerats i kreatinin (se avsnitt 4.8) kan vara resultatet av hämning av aktiv tubulär sekretion snarare än njurskada. Uppskattningar av njurfunktionen som utgår från serumkreatinin (kreatininclearance eller estimerad glomerulär filtrationshastighet) ska tolkas med försiktighet med avseende på denna effekt. Om blodkreatinin ökar under behandling bör ytterligare bedömning av njurfunktionen göras för att utesluta nedsatt njurfunktion.

Laktosinnehåll

TEPMETKO innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på tepotinib

CYP- och P-gp-inducerare

Tepotinib är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). Hos friska försökspersoner ledde samtidig administrering av en enkeldos på 450 mg tepotinib med den starka induceraren karbamazepin (300 mg två gånger dagligen i 14 dagar) till att AUC_{inf} för tepotinib minskade med 35 % och att C_{max} för tepotinib minskade med 11 % jämfört med administrering av enbart tepotinib. Den minskade exponeringen är inte kliniskt relevant.

Dubbla hämmare av CYP3A och P-gp-hämmare

Hos friska försökspersoner ledde samtidig administrering av en enkeldos på 450 mg tepotinib med den starka CYP3A-hämmaren och P-gp-hämmaren itrakonazol (200 mg en gång dagligen i 11 dagar) till att AUC_{inf} för tepotinib ökade med 22 % utan någon förändring av C_{max} för tepotinib jämfört med administrering av enbart tepotinib. Detta klassas som en svag interaktion, och de observerade förändringarna i systemisk exponering för tepotinib anses inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inte CYP3A-hämmare och P-gp-hämmare påverka exponeringen av tepotinib.

Syrareducerande medel

Samtidig administrering av omeprazol vid intag av föda har ingen kliniskt relevant effekt på den farmakokinetiska profilen av en engångsdos av tepotinib 450 mg och dess metaboliter (geometrisk medelvärdeskvot för tepotinib på 110 % för AUC_{inf} (90 % KI: 102; 119) och 104 % för C_{max} (90 % KI: 93; 117); liknande effekt noterades för metaboliter).

Effekter av tepotinib på andra läkemedel

P-gp-substrat

Tepotinib är en hämmare av P-gp. Administrering av tepotinib 450 mg oralt en gång dagligen under 8 dagar ökade AUC för det känsliga P-gp-substratet dabigatranetexilat med cirka 50 % och C_{max} med cirka 40 %. Dosjustering av dabigatranetexilat kan behövas vid samtidig användning. Försiktighet och kontroll av biverkningar av andra P-gp-beroende substanser med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin, aliskiren, everolimus, sirolimus) rekommenderas vid samtidig administrering av TEPMETKO.

BCRP-substrat

Tepotinib kan hämma transporten av substrat av BCRP (*breast cancer resistance protein*) *in vitro* (se avsnitt 5.2). Kontroll av biverkningar av känsliga BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, metotrexat, topotekan) rekommenderas vid samtidig administrering av TEPMETKO.

Substrat av OCT och MATE

Baserat på *in vitro*-data kan tepotinib eller dess metabolit ha potential att förändra exponeringen av substrat till transportörerna OCT1 och 2 samt MATE1 och 2 (se avsnitt 5.2). Det kliniskt mest relevanta exemplet på substrat av dessa transportörer är metformin. Kontroll av de kliniska effekterna av metformin rekommenderas vid samtidig administrering av TEPMETKO.

CYP3A4-substrat

Flera administreringar av 450 mg tepotinib oralt en gång dagligen hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för det känsliga CYP3A4-substratet midazolam.

Hormonella preventivmedel

Det är i nuläget inte känt om tepotinib kan minska effekten av systemiska hormonella preventivmedel. Fertila kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Graviditetstest rekommenderas hos fertila kvinnor innan behandling med TEPMETKO påbörjas.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen. Kvinnor som använder systemiska hormonella preventivmedel ska lägga till en barriärmetod under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen (se avsnitt 4.5).

Manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska använda en barriärmetod under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga kliniska data om användningen av tepotinib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på verkningsmekanismen och resultat hos djur kan tepotinib orsaka fosterskada om det administreras till gravida kvinnor.

TEPMETKO ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med tepotinib. Fertila kvinnor eller manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska informeras om den eventuella risken för fostret.

Amning

Det saknas data om utsöndring av tepotinib eller dess metaboliter i bröstmjölks eller dess effekter på det ammande barnet eller mjölkproduktionen. Amning ska avbrytas under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Det saknas humandata om effekten av tepotinib på fertilitet. Inga morfologiska förändringar i reproduktionsorgan sågs hos hanar eller honor i studierna av allmäntoxicitet på råttor och hundar, med undantag för nedsatt utsöndring i sädesblåsor på hanråttor vid jämförbar human klinisk exponering (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TEPMETKO har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos ≥ 20 % av patienterna exponerade för tepotinib vid den rekommenderade dosen vid målindikationen (N = 313) var ödem (81,5 % av patienterna), i huvudsak perifert ödem (72,5 %), hypoalbuminemi (32,9 %), illamående (31,0 %), ökning av kreatinin (29,1 %) och diarré (28,8 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna hos ≥ 1 % av patienterna var perifert ödem (3,2 %), generaliserat ödem (1,9 %) och ILD (1,0 %).

Den procentandel patienter som hade biverkningar som ledde till permanent utsättning av behandlingen var 24,9 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till permanent utsättning hos ≥ 1 % av patienterna var perifert ödem (5,4 %), ödem (1,3 %), genitalt ödem (1,0 %) och ILD (1,0 %).

Den procentandel patienter som hade biverkningar som ledde till tillfällig utsättning av behandlingen var 52,7 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till tillfällig utsättning hos ≥ 2 % av patienterna var perifert ödem (19,8 %), ökning av kreatinin (5,8 %), generaliserat ödem (4,8 %), ödem (3,8 %), ökning av ALAT (2,9 %), illamående (3,2 %) och ökning av amylas (1,6 %).

Den procentandel patienter som hade biverkningar som ledde till dosminskning var 36,1 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning hos ≥ 2 % av patienterna var perifert ödem (15,7 %), ökning av kreatinin (2,9 %), generaliserat ödem (3,2 %) och ödem (2,6 %).

Lista över biverkningar

Biverkningar som beskrivs i listan nedan speglar exponering för tepotinib hos 506 patienter med olika solida tumörer rekryterade i fem öppna studier, i vilka patienterna fick tepotinib som monoterapi med dosen 450 mg en gång dagligen.

Biverkningsfrekvenserna är baserade på biverkningar oavsett orsak som identifierades hos 313 patienter exponerade för tepotinib vid den rekommenderade dosen vid avsedd indikation, medan frekvenser för förändringar av laboratorieparametrar är baserade på försämring från baslinjen med minst 1 grad och som ändras till \geq grad 3. Behandlingens medianlängd var 7,5 månader (intervall 0 till 72).

Frekvenser som visas behöver inte helt och hållet tillskrivas tepotinib ensamt, utan kan innehålla bidrag från den underliggande sjukdomen eller från andra läkemedel som används samtidigt.

Biverkningarnas svårighetsgrad bedömdes enligt CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) som definierar grad 1 = lätt, grad 2 = måttlig, grad 3 = svår, grad 4 = livshotande och grad 5 = dödsfall.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 2: Biverkningar hos patienter med NSCLC med *MET*ex14-skippling-mutationer (VISION)

Organklass/biverkningar	TEPMETKO N = 313		
	Frekvens- kategori	Alla grader %	Grad ≥ 3 %
<u>Metabolism och nutrition</u>			
Minskning av albumin ^{*,a}	Mycket vanliga	78,6	8,9
<u>Hjärtat</u>			
QT-förlängning*	Vanliga	2,6	--
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>			
ILD-liknande reaktioner ^{*,b,c}	Vanliga	2,6	0,3
<u>Magtarmkanalen</u>			
Illamående	Mycket vanliga	31,0	1,3
Diarré	Mycket vanliga	28,8	0,6
Ökning av amylas ^{*,a}	Mycket vanliga	24,0	5,1
Ökning av lipas ^{*,a}	Mycket vanliga	20,4	5,1
Kräkningar	Mycket vanliga	14,4	1,0
<u>Lever och gallvägar</u>			
Ökning av alkaliskt fosfat (ALP)*	Mycket vanliga	50,8	1,6
Ökning av alaninaminotransferas (ALAT) ^{*,a}	Mycket vanliga	48,9	4,8
Ökning av aspartataminotransferas (ASAT) ^{*,a}	Mycket vanliga	39,3	3,5

Organklass/biverkningar	TEPMETKO N = 313		
	Frekvens- kategori	Alla grader %	Grad \geq 3 %
<u>Njurar och urinvägar</u>			
Ökning av kreatinin ^{*,a}	Mycket vanliga	58,8	1,0
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>			
Ödem ^{*,d}	Mycket vanliga	81,5	15,7

* Ytterligare information om respektive biverkning finns nedan.

^a Representerar incidensen av laboratoriefynd, inte av rapporterade biverkningar

^bILD enligt integrerad bedömning

^c Inkluderar termerna interstitiell lungsjukdom, pneumonit, akut andningssvikt

^d Inkluderar termerna perifert ödem, ödem, generaliserat ödem, genitalt ödem, ansiktsödem, lokaliserat ödem, periorbitalt ödem, perifer svullnad, skrotumödem

Beskrivning av utvalda biverkningar

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD-liknande reaktioner har rapporterats hos 8 patienter (2,6 %), inklusive 1 fall av grad 3 eller högre, allvarliga fall uppkom hos 4 patienter (1,3 %), 1 fall var dödligt. Behandling sattes ut permanent hos 5 patienter och tillfälligt hos 3 patienter. Mediantid till debut av ILD var 9,4 veckor. För kliniska rekommendationer, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Ökning av leverenzymmer

Ökning av ALAT och/eller ASAT ledde till permanent utsättning hos 1 patient och ledde sällan till tillfällig utsättning (3,2 %) eller dosminskning (0,3 %) av tepotinib. Mediantid till första debut av ökning av ALAT och/eller ASAT oavsett grad som rapporterades som en biverkning av prövarna var 9,1 veckor. Mediantiden för tillbakagång var 3,6 veckor, 86 % av händelserna gick tillbaka. För kliniska rekommendationer, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Ökning av ALP ledde inte till någon dosminskning, tillfällig utsättning av behandling eller permanent utsättning. Den observerade ALP-ökningen som rapporterades som en biverkning av prövarna var inte associerad med kolestas. Mediantid till första debut av ökning av ALP oavsett grad var 9,1 veckor. Mediantid för tillbakagång var 9,1 veckor. 80 % av händelserna gick tillbaka.

Ödem

De vanligaste rapporterade biverkningen var perifert ödem (72,5 % av patienterna), följt av ödem (8,3 %) och generaliserat ödem (6,7 %). Mediantid till debut av ödem oavsett grad var 9,1 veckor. Mediantid för tillbakagång var 71 veckor, 39,2 % av händelserna gick tillbaka. 8 % av patienterna hade ödem som ledde till permanent utsättning av behandlingen, av dessa hade 5,4 % perifert ödem. 28,4 % av patienterna satte ut behandlingen tillfälligt och 21,7 % av patienterna minskade dosen på grund av ödem. Perifert ödem ledde oftast till tillfällig utsättning av behandlingen och till dosminskningar (19,8 % respektive 15,7 %). Generaliserat ödem ledde till en dosminskning hos 3,2 % av patienterna, till tillfällig utsättning hos 4,8 % och till permanent utsättning hos 0,6 %.

Ökning av kreatinin

Ökning av kreatinin ledde till permanent utsättning hos 2 patienter (0,6 %), tillfällig utsättning av behandlingen hos 5,8 % av patienterna och dosminskning hos 2,9 % av patienterna. Mediantid till debut av ökning av kreatinin som rapporterades som en biverkning av prövarna var 3,4 veckor. Mediantid för tillbakagång var 9,1 veckor, 78 % av händelserna gick tillbaka. De observerade kreatininökningarna tros i första hand uppkomma på grund av hämning av renal tubulär sekretion (se avsnitt 4.4).

Hypoalbuminemi

Hypoalbuminemi tycktes vara långvarig men ledde inte till permanent utsättning av behandlingen. Dosminskning (1,6 %) och tillfällig utsättning (1,9 %) var sällsynt. Mediantid till debut av hypoalbuminemi som rapporterades som en biverkning av prövarna var 9,4 veckor. Mediantid för tillbakagång var 28,9 veckor, 48 % av händelserna gick tillbaka.

Ökning av amylas eller lipas

Ökningar av amylas och lipas som rapporterades som en biverkning av prövarna var i de flesta fall asymtomatisk och associerades inte med pankreatit. 3,2 % av patienterna satte ut behandlingen tillfälligt men inga permanenta utsättningar av behandlingen eller dosminskning noterades. Mediantid till debut av lipas/amylas oavsett orsak var 15 veckor. Mediantid till tillbakagång var 6,1 veckor, 83 % av händelserna gick tillbaka.

QTc-förlängning

QTcF-förlängning till > 500 ms observerades hos 8 patienter (2,6 %) och en QTcF-förlängning med minst 60 ms från baslinjen hos 19 patienter (6,1 %) (se avsnitt 4.4). Resultaten var isolerade och asymtomatiska; den kliniska signifikansen är okänd.

Ytterligare information om särskilda populationer

Äldre

Av 313 patienter med METex14-skippling-mutationer i VISION-studien som fick 450 mg tepotinib en gång dagligen var 79 % 65 år eller äldre och 8 % var 85 år eller äldre. Förekomsten av biverkningar av grad ≥ 3 ökade med åldern. Behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar var vanligare hos patienter i åldern ≥ 75 år och < 85 år (21 %) eller de som var i åldern ≥ 85 år (20,8 %) vid jämförelse med patienter under 65 år (10,4 %) även om denna jämförelse är begränsad av det lilla urvalet av patienter i åldern ≥ 85 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Tepotinib har undersökts vid doser upp till 1 261 mg, men erfarenhet med högre doser än den rekommenderade terapeutiska dosen är begränsad.

Symtomen på överdosering förväntas ligga i intervallet för kända biverkningar (se avsnitt 4.8). Det finns ingen specifik antidot för TEPMETKO. Behandling av överdosering är inriktad på symptom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX21

Verkningsmekanism

Tepotinib är en reversibel typ 1-adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv liten molekyelhämmare av MET. Tepotinib blockerar MET-fosforylering och MET-beroende signalering nedströms, såsom fosfatidylinositol 3-kinas/proteinkinase B (PI3K/Akt) och mitogenaktiverat proteinkinase/extracellulära signalreglerade (MAPK/ERK) kinasvägar, på ett dosberoende sätt.

Tepotinib visade uttalad antitumöraktivitet i tumörer med onkogen aktivering av *MET*, som *MET*ex14-skippling-mutationer.

Farmakodynamisk effekt

Kardiell elektrofysiologi

En koncentrationsberoende ökning av QTc-intervall observerades i analysen av QTc-koncentration. Vid den rekommenderade dosen observeras inga stora genomsnittliga ökning av QTc (dvs. > 20 ms) hos patienter med olika solida tumörer. QTc-effekten av tepotinib vid supreaterapeutiska exponeringar har inte utvärderats. Se avsnitt 4.4 och 4.8.

Detektion av *MET*ex14-skipplingstatus

I kliniska studier skedde identifiering av *MET*ex14-skippling-mutationer genom Next Generation Sequencing med hjälp av antingen formalinfixerad, paraffinbäddad tumörvävnad (FFPE) med test av RNA och DNA (1 patient) eller genom cirkulerande cellfritt DNA från plasma. Dessutom var en RNA-baserad metod med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion specifik för detektion av *MET*ex14-skippling-mutationer från färskfrusen vävnad även tillgänglig för patienter i Japan.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av tepotinib utvärderades i en öppen enarmad multicenterstudie (VISION) vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med *MET*ex14-skippling-mutationer (n = 313). Patienterna hade ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0 till 1 och var antingen behandlingsnaiva eller hade fortgått upp till två linjer av tidigare systemiska behandlingar. Neurologiskt stabila patienter med metastaser i centrala nervsystemet inkluderades. Patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) eller anaplastiskt lymfomkinas (ALK) med aktiverande mutationer exkluderades. Patienterna fick tepotinib som första linjens behandling (52 %), andra linjens behandling (29 %) eller behandling i senare linje (18 %).

Patienterna som fick tepotinib som andra linjens behandling eller behandling i senare linje (n = 149) hade en medianålder på 71 år (intervall 41 till 89), 52 % var kvinnor och 48 % var män. Majoriteten av patienterna var vita (56 %), följt av asiatiska patienter (38 %) och var icke-rökare (53 %) eller tidigare rökare (40 %). De flesta patienter var ≥ 65 år (75 %) och 35 % av patienterna var ≥ 75 år. Majoriteten av patienterna (95 %) hade sjukdom i stadium IV, 81 % hade adenokarcinomhistologi. Tretton procent av patienterna hade stabila hjärnmetastaser. Åttiofyra procent av patienterna hade fått tidigare platinuminnehållande cancerbehandling och 54 % av patienterna hade fått immunbaserad cancerbehandling, inklusive 40 % som hade fått immunterapi som monoterapi. *MET*ex14-skippling detekterades prospektivt genom testning av tumörvävnad hos 65 % av patienter och genom testning av plasma hos 56 % av patienter; 56 % av patienter testade positivt med båda metoderna.

Patienterna fick 450 mg tepotinib en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Behandlingens medianlängd 7,5 månader (intervall 0 till 72). Uppföljningstiden var minst 18 och upp till 72 månader vid brytdatum för datainsamling (brytdatum 20 november 2022)

Det primära effektmåttet var bekräftat objektiva svar (komplett eller partiellt svar) enligt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) enligt utvärdering av en oberoende granskningskommitté (IRC). Ytterliga effektmått inkluderade svarslängd och progressionsfri överlevnad bedömd av IRC samt total överlevnad.

Tabell 3: Kliniska resultat i VISION-studien enligt bedömning av IRC

Effektparameter	Totalpopulation N = 313	Tidigare behandlade patienter N = 149
Objektiv svarshfrekvens (ORR), % ^a [95 % KI]	51,4 [45,8; 57,1]	45,0 [36,8; 53,3]
Median svarslängd (mDoR), månader ^b [95 % KI]	18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]

IRC=Independent Review Committee, KI=konfidensintervall

^a Omfattar endast partiellt svar

^b Kaplan-Meiers skattning, 95 % KI för medianen enligt Brookmeyer- och Crowley-metoden

Effektresultat var oberoende av den testmetod (i plasma- eller tumörprover) som användes för att fastställa status för *MET*ex14-skippping. Konsekventa effektresultat observerades i subgrupper baserade på tidigare behandling, förekomst av hjärnmetastaser eller ålder.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TEPMETKO för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

En genomsnittlig biologisk tillgänglighet på 71,6 % observerades för en engångsdos på 450 mg tepotinib administrerat efter föda; mediantiden till C_{max} var 8 timmar (intervall från 6 till 12 timmar).

Vid föda (vanlig frukost med mycket fett och många kalorier) ökade AUC för tepotinib cirka 1,6-faldigt och C_{max} 2-faldigt.

Distribution

I human plasma är tepotinib i hög grad bundet till protein (98 %). Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_z) för tepotinib efter en intravenös spårddos (geometriskt medelvärde och $geoCV\%$) var 574 l (14,4 %).

Metabolism

Generellt är metabolism en huvudväg för eliminering, men ingen enskild metabol väg stod för mer än 25 % av elimineringen av tepotinib. Endast en huvudsaklig cirkulerande plasmametabolit har identifierats, MSC2571109A. Det är endast ett mindre bidrag till den huvudsakliga cirkulerande metaboliten till den allmänna effekten av tepotinib hos människa.

Farmakokinetiska interaktionsstudier in-vitro

Effekter av tepotinib på andra transportörer: Tepotinib eller dess huvudsakliga cirkulerande metabolit hämmar P-gp, BCRP, OCT1 och 2 samt MATE1 och 2 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Vid kliniskt relevanta koncentrationer utgör tepotinib inte någon risk för organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1 och OATP1B3 eller organjontransportör (OAT) 1 och 3.

Effekter av tepotinib på UDP-glukuronosyltransferas (UGT): Tepotinib är en hämmare av UGT1A9 vid kliniskt relevanta koncentrationer, men den kliniska relevansen är okänd. Tepotinib och dess huvudsakliga cirkulerande metabolit är inte hämmare av de övriga isoformerna (UGT1A1/3/4/6 och 2B7/15/17) vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekter av tepotinib på CYP 450-enzym: Vid kliniskt relevanta koncentrationer utgör varken tepotinib eller den huvudsakliga cirkulerande metaboliten en risk för hämning av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1. Tepotinib eller dess huvudsakliga cirkulerande metabolit inducerar inte CYP1A2 och 2B6.

Eliminering

Efter intravenös administrering av engångsdoser observerades en total systemisk clearance (geometriskt medelvärde och geoCV%) på 12,8 l/timme.

Efter oral administrering av en radiomärkt dos på 450 mg tepotinib utsöndrades tepotinib i huvudsak via feces (cirka 78 % av dosen återfanns i feces) med urinutsöndring som en mindre utsöndringsväg.

Gallvägsutsöndring av tepotinib är den huvudsakliga elimineringsvägen. Oförändrat tepotinib utgör 45 % och 7 % av den totala radioaktiva dosen i feces respektive urin. Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten utgör endast cirka 3 % av den totala radioaktiva dosen i feces.

Den effektiva halveringstiden för tepotinib är cirka 32 timmar. Efter flera dagliga administreringar av 450 mg tepotinib var median ackumulering 2,5-faldig för C_{max} och 3,3-faldig för AUC_{0-24h} .

Dos- och tidsberoende

Tepotinibexponeringen ökar ungefär dosproportionellt över det kliniskt relevanta dosintervallet upp till 450 mg. Farmakokinetiken för tepotinib ändrades inte med avseende på tid.

Särskilda populationer

En populationskinetisk analys visade inte någon klinisk betydande effekt av ålder (intervall 18 till 89 år), etnicitet, kön eller kroppsvikt, på farmakokinetiken för tepotinib. Data om annan etnicitet än kaukasier eller asiater är begränsade.

Nedsatt njurfunktion

Ingen kliniskt betydande förändring av exponering hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion noterades. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) inkluderades inte i kliniska studier.

Nedsatt leverfunktion

Efter en oral engångsdos på 450 mg var tepotinibexponeringen likartad hos friska försökspersoner och patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och var något långsammare (13 % lägre AUC och 29 % lägre C_{max}) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) jämfört med friska försökspersoner. Baserat på obundna tepotinibkoncentrationer var AUC cirka 13 % respektive 24 % högre hos patienter med lätt respektive måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Farmakokinetiken för tepotinib har inte studerats hos patienter med gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi eller allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Gentoxicitet

Inga mutagena eller genotoxiska effekter av tepotinib observerades vid studier *in vitro* och *in vivo*. Den maximala möjliga dos som användes i mikronukleustest *in vivo* på råttor gav dock en estimerad systemisk exponering som var 3 gånger lägre än den kliniska plasmaexponeringen. Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten visade sig vara icke-mutagen.

Karcinogenicitet

Inga studier har utförts för att utvärdera den karcinogena potentialen för tepotinib.

Reproduktionstoxicitet

I en första embryofetal utvecklingsstudie fick dräktiga kaniner orala doser om 50, 150 och 450 mg tepotinibhydrokloridhydrat per kg per dag under organogenes. Dosen på 450 mg per kg (cirka 61 % av den humana exponeringen vid den rekommenderade dosen TEPMETKO 450 mg en gång dagligen baserat på AUC) utsattes på grund av svåra maternella toxiska effekter. I gruppen som fick 150 mg per kg (cirka 40 % av den humana exponeringen vid den kliniska dosen 450 mg) aborterade två djur och ett djur dog i förtid. Genomsnittlig fostervikt minskade vid doser på ≥ 150 mg per kg per dag. En dosberoende ökning av skeletala missbildningar, inklusive malrotationer av fram- och baktassar med samtidig missbildning av skuldblad och/eller felplacerat nyckelben och/eller hälbenet och/eller språngbenet observerades vid 50 mg per kg (cirka 14 % av den humana exponeringen vid den kliniska dosen 450 mg) och 150 mg per kg per dag.

I den andra embryofetal utvecklingsstudien fick dräktiga kaniner orala doser om 0,5, 5, and 25 mg tepotinibhydrokloridhydrat per kg per dag under organogenes. Två missbildade foster med felroterade bakben observerades i gruppen som fick 5 mg per kg (cirka 0,21 % av den humana exponeringen vid den rekommenderade dosen TEPMETKO 450 mg en gång dagligen baserat på AUC) och en i gruppen som fick 25 mg per kg (cirka 1,3% av den humana exponeringen vid 450 mg klinisk dos), tillsammans med en generell ökning av incidensen av foster med hyperextension av bakben.

Fertilitetsstudier av tepotinib för att utvärdera eventuellt nedsatt fertilitet har inte utförts. Inga morfologiska förändringar i reproduktionsorgan sågs hos hanar eller honor sågs i studierna av allmäntoxicitet hos råttor och hundar, med undantag för nedsatt utsöndring i sädesblåsor hos hannrättor i en 4 veckor allmändostoxicitetsstudie vid 450 mg per kg per dag (jämförbar med human exponering vid en klinisk dos om 450 mg).

Miljöriskbedömning

Studier av miljöriskbedömning har visat att tepotinib har potential att vara mycket beständigt och toxiskt för miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol
Triacetin
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium/polyvinylklorid-polyetylen-polyvinylidenklorid-polyetylen-polyvinylklorid (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Förpackning med 60 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1596/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TEPMETKO 225 mg filmdragerade tabletter
tepotinib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 225 mg tepotinib (som hydrokloridhydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bickpacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1596/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

tepmetko

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TEPMETKO 225 mg tabletter
tepotinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

TEPMETKO 225 mg filmdragerade tabletter tepotinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TEPMETKO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar TEPMETKO
3. Hur du tar TEPMETKO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TEPMETKO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TEPMETKO är och vad det används för

TEPMETKO innehåller den aktiva substansen tepotinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas proteinkinashämmare och som används för att behandla cancer.

TEPMETKO används för att behandla vuxna med lungcancer som har spritt sig till andra delar av kroppen eller som inte kan tas bort med en operation. Detta läkemedel ges när cancercellerna har en förändring i en gen som kallas *MET* (mesenkymal-epitelial transitionsfaktor) och tidigare behandling inte har hjälpt till att stoppa sjukdomen.

En förändring i *MET*-genen kan leda till att ett onormalt protein bildas, som därefter kan leda till okontrollerad celltillväxt och cancer. Genom att blockera effekten av det onormala proteinet kan TEPMETKO fördröja eller stoppa cancertillväxten. Det kan också bidra till att cancer krymper.

2. Vad du behöver veta innan du tar TEPMETKO

Ta inte TEPMETKO

- Om du är allergisk mot tepotinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar detta läkemedel om du har några frågor.

Lung- och andningsproblem

TEPMETKO kan ibland leda till plötsliga andningsbesvär som kan vara förknippade med feber och hosta. Tala omedelbart om för läkaren om du utvecklar nya eller förvärrade symtom (se avsnitt 4) eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig lungsjukdom (interstitiell lungsjukdom) som måste behandlas omedelbart. Läkaren kan behöva behandla dig med andra läkemedel och avbryta behandlingen med TEPMETKO.

Kontroll av leverfunktion

Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera hur väl din lever fungerar innan du får behandling med TEPMETKO och vid behov under behandling.

Kontroll av hjärtfunktion

Läkaren kommer vid behov att utföra EKG-undersökningar under behandling för att kontrollera om TEPMETKO påverkar din hjärtrytm.

Preventivmedel

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. Män och kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen. Läkaren kommer att ge dig råd om lämpliga preventivmedel. Se ”Graviditet” nedan.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel har inte studerats på patienter under 18 år.

Andra läkemedel och TEPMETKO

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

TEPMETKO kan påverka hur bra följande läkemedel fungerar och/eller öka biverkningarna av dessa läkemedel:

- dabigatran – används för att förhindra stroke eller ventrombos/lungemboli
- digoxin – används för att behandla oregelbundna hjärtslag eller andra hjärtproblem
- aliskiren – används för att behandla högt blodtryck
- everolimus – används för att behandla cancer
- sirolimus – används för att förhindra organavstötning hos transplanterade patienter
- rosuvastatin – används för att behandla höga blodfetter
- metotrexat – används för att behandla inflammationssjukdomar eller cancer
- topotekan – används för att behandla cancer
- metformin – används för att behandla diabetes.

Graviditet och amning

Graviditet

Ta inte TEPMETKO om du är gravid eller misstänker att du är gravid, om inte läkaren har sagt att du ska göra det. Detta läkemedel kan skada det ofödda barnet. Ett graviditetstest rekommenderas innan behandling med TEPMETKO påbörjas.

Preventivmedel till män och kvinnor

Om du är kvinna och kan få barn ska du använda ett effektivt preventivmedel för att inte bli gravid under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen. Tala med läkare om du tar hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller) eftersom du måste använda ett ytterligare preventivmedel under den här tiden.

Om du är man ska du använda en barriärmetod för att förhindra att din partner blir gravid under behandling med TEPMETKO och under minst 1 vecka efter den sista dosen.

Läkaren kommer att ge dig råd om lämpliga preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om TEPMETKO överförs till barnet via bröstmjölken. Sluta amma ditt barn under behandling med detta läkemedel och under minst 1 vecka efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

TEPMETKO har ingen påverkan på körförmågan eller användning av maskiner.

TEPMETKO innehåller laktos

TEPMETKO innehåller 4,4 mg laktosmonohydrat per tablett. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar TEPMETKO

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos är 2 tabletter TEPMETKO som tas via munnen en gång dagligen. Du kan fortsätta ta detta läkemedel dagligen så länge du har nytta av det och inte får biverkningar som du inte tolererar. Vid svåra biverkningar kan läkaren råda dig att minska dosen till 1 tablett dagligen eller avbryta behandlingen några dagar.

Ta tabletterna med föda eller kort efter en måltid, svälj dem hela utan att tugga. Detta säkerställer att hela dosen når ditt system.

Om du har svårt att svälja tabletterna kan du blanda dem i vatten:

- Lägg tabletterna i ett glas utan att krossa dem.
- Tillsätt 30 ml (motsvarande två matskedar) vanligt (icke-kolsyrat) vatten – använd inga andra vätskor.
- Rör om vattnet tills tabletterna faller sönder i mycket små delar, vilket kan ta några minuter – tabletterna kommer inte att lösas upp helt.
- Drink vätskan inom en timme.
- Skölj glaset noggrant med ytterligare 30 ml vatten och drick upp det omedelbart för att säkerställa att du har tagit allt läkemedel.

Om du har nasogastrisk sond i storlek 8 French eller större:

- Följ samma instruktioner för blandning av tabletterna i 30 ml icke-kolsyrat vatten enligt beskrivningen ovan.
- Administrera vätskan inom 1 timme enligt anvisningarna från tillverkaren av den nasogastriska sonden.
- Glaset och sprutan ska sköljas två gånger med 30 ml varje gång för att säkerställa att det inte finns något läkemedel kvar i glaset eller sprutan och att hela dosen administreras.

Om du har tagit för stor mängd av TEPMETKO

Erfarenheten av överdosering med TEPMETKO är begränsad. Symtomen på överdosering förväntas likna de biverkningar som anges under ”Eventuella biverkningar” (se avsnitt 4). Tala med läkaren om du har tagit för stor mängd av TEPMETKO.

Om du har glömt att ta TEPMETKO

Om du har glömt en dos av TEPMETKO, ta den så snart du kommer ihåg det. Om du ska ta nästa dos inom 8 timmar, hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid din vanliga tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Lung- och andningsproblem

Tala omedelbart om för läkaren om du utvecklar nya eller förvärrade symtom som plötsliga andningsbesvär, hosta eller feber. Dessa kan vara tecken på en allvarlig lungsjukdom (interstitiell lungsjukdom) som måste behandlas omedelbart. Denna biverkning är vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).

Övriga biverkningar

Tala med läkaren om du får andra biverkningar. Dessa kan inkludera:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Svullnad orsakad av ansamling av vätska i kroppen (ödem)
- Illamående eller kräkningar
- Diarré
- Förhöjda halter av kreatinin i blodet (ett tecken på eventuella njurproblem)
- Förhöjda halter av alaninaminotransferas, aspartataminotransferas eller alkaliskt fosfat i blodet (ett tecken på eventuella leverproblem)
- Förhöjda halter av amylas eller lipas i blodet (ett tecken på eventuella matsmältningsproblem)
- Minskade halter av proteinet albumin i blodet

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Förändring av hjärtats elektriska aktivitet som ses på EKG (QT-förlängning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TEPMETKO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tepotinib. Varje filmdragerad tablett innehåller 225 mg tepotinib (som hydrokloridhydrat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, kolloidal vattenfri kiseldioxid, krospovidon, magnesiumstearat och mikrokristallin cellulosa i tablettkärnan och hypromellos, laktosmonohydrat (se avsnitt 2, ”TEPMETKO innehåller laktos”), makrogol, triacetin, röd järnoxid (E172) och titandioxid (E171) i filmdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TEPMETKO filmdragerade tabletter är vit-rosa, ovala, bikonvexa, cirka 18x9 mm i storlek och präglade med ”M” på den ena sidan och släta på den andra sidan. Varje förpackning innehåller 60 tabletter i ett transparent blister som består av en formfolie i flera lager och ett aluminiumlock.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.